

特許出願
料(3年半)
(2000円)

特許出願 (2) (復査なし)

(特許法第38条ただし書の規定に、
上記特許出願)

昭和49年10月22日

特許庁長官 賞賛英席

1. 発明の名稱 O-アシルハイグナミンの製造方法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 2

3. 発明者

正所 東京都文京区本郷6丁目25-4
ブンキヨウクホンゴウ

氏名 岡本誠彦 (外2名)
オカモトトシヒコ

4. 特許出願人

住所 福井県越前市立川町1丁目5-14
カツヤマシタツカワヂヨウ
(〒911)

氏名 ホクリクセイヤ
北陸製薬株式会社

代役取締役 伊藤安夫 49.10.23
イエトウアンブ

5. 代理人

住所 東京都渋谷区神宮前2-2-59-417

氏名 弁理士(6334) 中川五郎
ミナガワゴン

49-121715

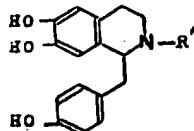
明細書

1. 発明の名稱

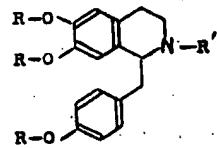
O-アシルハイグナミンの製造方法

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中、R'はN-保護基で、接触還元によつて容易に脱離する基を示す。)で扱われる化合物をアシル化する事を特徴とする一般式



(式中、R'は幽酸と同意味、Rはアシル基を示す。)で扱われるN-置換-O-アシルハイグナミンの製造方法。

⑪特開昭 51-48677

⑫公開日 昭51.(1976)4.26

⑬特願昭 4P-121715

⑭出願日 昭49.(1974)10.22

審査請求 有 (全3頁)

府内整理番号

6844 44

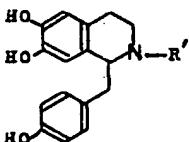
⑮日本分類

16 E 403

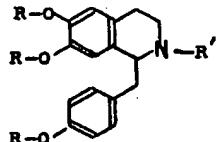
⑯Int.CI²

C07D 217/20

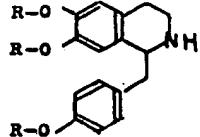
(2) 一般式



(式中R'はN-保護基で、接触還元によつて容易に脱離する基を示す)で扱われる化合物をアシル化する事を特徴とする一般式



(式中R'は幽酸と同意味、Rはアシル基を示す)で扱われる化合物とし、次いで接触還元を行い、R'を脱離させ、場合により造塩することを特徴とする一般式

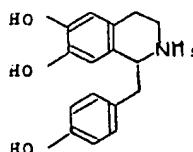


(式中 R は前記と同意義) で表わされる O-アシルハイグナミン及びその塩類の製造方法。

5 発明の詳細な説明

本発明は O-アシルハイグナミン及びその塩類の製造方法に係る。

本発明の目的はハイグナミンの安定性を増大せしめ、又薬理作用を持続せしめることにある。本発明者等はトリカブトの強心作用に着目し、その有効成分であるハイグナミンを分離することに成功した。ハイグナミン塩酸塩は融点260°C(分解)の無色板状晶であり、水、メタノールに可溶で、クロロホルム、エーテル、アセトンに不溶であり、堿化第二鉄呈色反応は暗青色を呈する。ハイグナミンの化学構造式を次に示す。



ハイグナミン塩酸塩はトノサマ蛙の摘出心臓

-3-

物質名	強心活性度	安定性	作用持続性
ハイグナミン塩酸塩	10^{-9}	7時間	0.5分
O-トリアセチルハイグナミン	2×10^{-9}	50	5.0
O-トリアセチルハイグナミン塩酸塩	2×10^{-9}	60	5.0
O-トリベンゾイルハイグナミン	5×10^{-9}	50	5.0

上記の通りから、アシル誘導体が意外にもハイグナミン塩酸塩に比べて安定性及び作用持続性の点で優れていていることが判る。

次に本発明における一般的製造方法を記す。

N-置換(N-カルボベンゾキシ、N-ベンジル等)ハイグナミンに種々のアシル化剤を作用させ、O-アシル-N-置換(N-カルボベンゾキシ、N-ベンジル等)ハイグナミンを得る。更にこれらをアルコール等に溶解し、触媒を用いて接触還元を行う。反応後触媒を除去し触媒を除去した後、適当な方法で精製することにより、O-アシルハイグナミンを得る。上記O-アシルハイグナミンをアルコール等に溶解

を用いる八木変法において最小有効濃度 10^{-9} ~ 10^{-10} という高希釈度で活性を有する。又強心作用及び強壮、強精作用を有し、強心薬、強壮強精薬として有効な医薬品と成り得るものである。しかしながらハイグナミン塩酸塩は中性あるいはアルカリ性溶液中で酸化されやすく非常に不安定な化合物であり、又強心作用時間も短い(室温に於ける安定度はpH 1.0, 半減期3分、pH 9, 15分、pH 8, 45分、pH 7, 300分)。

そこで生体内で比較的容易に加水分解され、ハイグナミンにもどるO-アシレートにすることにより強心活性を弱めることなく、安定化しつつ作用を持続せしめることに成功し、強心薬、強壮強精薬として利用する際有利な条件を備えるに致つた。

-4-

した溶液に無機及び有機酸類のアルコール等の溶液を加え、有機溶媒を留去し、析出する結晶をメタノール、エタノール、水等で再結晶すれば、O-アシルハイグナミン塩類が得られる。

本発明において用いられるアシル化剤は無水酢酸-ビリジン又は酢酸ナトリウム、無水酢酸-堿化亜鉛、堿化アセチル-水酸化ナトリウム等のアセチル化剤、ベンゾイルクロライド-炭酸ナトリウム等のベンゾイル化剤、パラトリルクロライド-水酸化ナトリウム等の置換ベンゾイル剤である。接触還元に用いられる触媒として、パラジウム-炭、白金黒等があげられる。

又本発明に用いられる酸として、無機酸は塩酸、硫酸、臭化水素酸等であり、又有機酸は酢酸、脂肪酸等の脂肪酸、草酸、マロン酸等の飽和カルボン酸、酒石酸、乳酸等のオキシ酸、安息香酸、サリチル酸等の芳香族酸である。

以下に本発明を実施例により説明する。

実施例 1

O-トリアセチルハイグナミンの製造

(1) O-トリアセチル-N-カルボベンゾキシ

ハイグナミン

N-カルボベンゾキシハイグナミン350gをビリジン35mlに溶解し、20~30°Cで攪拌下、無水酢酸700gを滴下し、さらに12時間室温下反応させる。反応後、反応液を35mlの氷水中に投入し、析出する油状物質をクロロホルム5mlで2回抽出する。抽出液より溶媒を留去すると無色油状物質410g(収率90%)を得る。

(2) O-トリアセチルハイグナミン

O-トリアセチル-N-カルボベンゾキシハイグナミン410gを10mlのメタノールに溶解し、さらに5%パラジウム-炭素40gを加え、水素気流中室温にて2時間接触還元を行う。反応後、触媒を吸引濾過にて除去し、メタノールを留去すると無色の結晶が析出し、これをエタノール-イソブリューテルより再結晶し、無色の結晶260g(収率88%)を得る。本品の融点は206°Cである。

-7-

を留去すると無色の結晶が析出し、これをエタノール-イソブリューテルより再結晶し、無色の結晶324g(収率85%)を得る。本品の融点は206°Cである。

実施例3

O-トリアセチルハイグナミン硫酸塩の製造

O-トリアセチルハイグナミン381gをエタノール4mlに溶解し、硫酸90gを酢酸エチル1mlに溶解したものを搅拌しながら加える。溶媒を留去し、析出した粉末をエタノールより再結晶し、無色の結晶450g(収率95%)を得る。本品の融点は214°Cである。

代理人

弁理士 砂川五郎

る。

実施例2

O-トリアセチルハイグナミンの製造

(1) O-トリアセチル-N-ベンジルハイグナミン

N-ベンジルハイグナミン361gを無水酢酸1lに懸濁せしめ、氷水中で10°C以下に冷却し、無水酢酸ナトリウム100gをよく搅拌しながら添加する。ついで温度を徐々に上げ、50°Cで3時間反応させ、反応後、反応液を10mlの氷水中に投入し、析出する油状物質を酢酸エチル5mlで2回抽出する。抽出液より溶媒を留去すると無色油状物質450g(収率94%)を得る。

(2) O-トリアセチルハイグナミン

O-トリアセチル-N-ベンジルハイグナミン487gを10mlのメタノールに溶解し更に10%パラジウム炭25gを加え、水素気流中室温にて2時間接触還元を行う。反応後、触媒を吸引濾過にて除去し、メタノール

-8-

6.添付書類の目録

(1) 明細書	1通
(2) 委任状	1通
(3) 領書原本	1通
(4) 寄託請求書	1通

7.前記以外の発明者

庄所	神岡市小鹿551-1 セナ
氏名	コスゲタクオ 小曾卓夫
庄所	神岡市瀬名200-1-16号 ヨコタマサミ
氏名	横田正美